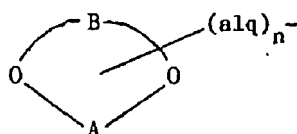


Aunque se han descrito previamente algunos compuestos del ácido - 2-sustituido-2-penem-3-carboxílico, existe una necesidad constante de nuevos compuestos que tengan propiedades terapéuticas antibacterianas deseables.

CC(O)C1=CC(=C(C=C1)C(=O)O)S2C(=C(C=C2)S)N1C2=CC(=C(C=C2)C(=O)O)S3C(=C(C=C3)C(=O)O)S4C(=C(C=C4)C(=O)O)S5C(=C(C=C5)C(=O)O)S6C(=C(C=C6)C(=O)O)S7C(=C(C=C7)C(=O)O)S8C(=C(C=C8)C(=O)O)S9C(=C(C=C9)C(=O)O)S10C(=C(C=C10)C(=O)O)S11C(=C(C=C11)C(=O)O)S12C(=C(C=C12)C(=O)O)S13C(=C(C=C13)C(=O)O)S14C(=C(C=C14)C(=O)O)S15C(=C(C=C15)C(=O)O)S16C(=C(C=C16)C(=O)O)S17C(=C(C=C17)C(=O)O)S18C(=C(C=C18)C(=O)O)S19C(=C(C=C19)C(=O)O)S20C(=C(C=C20)C(=O)O)S21C(=C(C=C21)C(=O)O)S22C(=C(C=C22)C(=O)O)S23C(=C(C=C23)C(=O)O)S24C(=C(C=C24)C(=O)O)S25C(=C(C=C25)C(=O)O)S26C(=C(C=C26)C(=O)O)S27C(=C(C=C27)C(=O)O)S28C(=C(C=C28)C(=O)O)S29C(=C(C=C29)C(=O)O)S30C(=C(C=C30)C(=O)O)S31C(=C(C=C31)C(=O)O)S32C(=C(C=C32)C(=O)O)S33C(=C(C=C33)C(=O)O)S34C(=C(C=C34)C(=O)O)S35C(=C(C=C35)C(=O)O)S36C(=C(C=C36)C(=O)O)S37C(=C(C=C37)C(=O)O)S38C(=C(C=C38)C(=O)O)S39C(=C(C=C39)C(=O)O)S40C(=C(C=C40)C(=O)O)S41C(=C(C=C41)C(=O)O)S42C(=C(C=C42)C(=O)O)S43C(=C(C=C43)C(=O)O)S44C(=C(C=C44)C(=O)O)S45C(=C(C=C45)C(=O)O)S46C(=C(C=C46)C(=O)O)S47C(=C(C=C47)C(=O)O)S48C(=C(C=C48)C(=O)O)S49C(=C(C=C49)C(=O)O)S50C(=C(C=C50)C(=O)O)S51C(=C(C=C51)C(=O)O)S52C(=C(C=C52)C(=O)O)S53C(=C(C=C53)C(=O)O)S54C(=C(C=C54)C(=O)O)S55C(=C(C=C55)C(=O)O)S56C(=C(C=C56)C(=O)O)S57C(=C(C=C57)C(=O)O)S58C(=C(C=C58)C(=O)O)S59C(=C(C=C59)C(=O)O)S60C(=C(C=C60)C(=O)O)S61C(=C(C=C61)C(=O)O)S62C(=C(C=C62)C(=O)O)S63C(=C(C=C63)C(=O)O)S64C(=C(C=C64)C(=O)O)S65C(=C(C=C65)C(=O)O)S66C(=C(C=C66)C(=O)O)S67C(=C(C=C67)C(=O)O)S68C(=C(C=C68)C(=O)O)S69C(=C(C=C69)C(=O)O)S70C(=C(C=C70)C(=O)O)S71C(=C(C=C71)C(=O)O)S72C(=C(C=C72)C(=O)O)S73C(=C(C=C73)C(=O)O)S74C(=C(C=C74)C(=O)O)S75C(=C(C=C75)C(=O)O)S76C(=C(C=C76)C(=O)O)S77C(=C(C=C77)C(=O)O)S78C(=C(C=C78)C(=O)O)S79C(=C(C=C79)C(=O)O)S80C(=C(C=C80)C(=O)O)S81C(=C(C=C81)C(=O)O)S82C(=C(C=C82)C(=O)O)S83C(=C(C=C83)C(=O)O)S84C(=C(C=C84)C(=O)O)S85C(=C(C=C85)C(=O)O)S86C(=C(C=C86)C(=O)O)S87C(=C(C=C87)C(=O)O)S88C(=C(C=C88)C(=O)O)S89C(=C(C=C89)C(=O)O)S90C(=C(C=C90)C(=O)O)S91C(=C(C=C91)C(=O)O)S92C(=C(C=C92)C(=O)O)S93C(=C(C=C93)C(=O)O)S94C(=C(C=C94)C(=O)O)S95C(=C(C=C95)C(=O)O)S96C(=C(C=C96)C(=O)O)S97C(=C(C=C97)C(=O)O)S98C(=C(C=C98)C(=O)O)S99C(=C(C=C99)C(=O)O)S100C(=C(C=C100)C(=O)O)S101C(=C(C=C101)C(=O)O)S102C(=C(C=C102)C(=O)O)S103C(=C(C=C103)C(=O)O)S104C(=C(C=C104)C(=O)O)S105C(=C(C=C105)C(=O)O)S106C(=C(C=C106)C(=O)O)S107C(=C(C=C107)C(=O)O)S108C(=C(C=C108)C(=O)O)S109C(=C(C=C109)C(=O)O)S110C(=C(C=C110)C(=O)O)S111C(=C(C=C111)C(=O)O)S112C(=C(C=C112)C(=O)O)S113C(=C(C=C113)C(=O)O)S114C(=C(C=C114)C(=O)O)S115C(=C(C=C115)C(=O)O)S116C(=C(C=C116)C(=O)O)S117C(=C(C=C117)C(=O)O)S118C(=C(C=C118)C(=O)O)S119C(=C(C=C119)C(=O)O)S120C(=C(C=C120)C(=O)O)S121C(=C(C=C121)C(=O)O)S122C(=C(C=C122)C(=O)O)S123C(=C(C=C123)C(=O)O)S124C(=C(C=C124)C(=O)O)S125C(=C(C=C125)C(=O)O)S126C(=C(C=C126)C(=O)O)S127C(=C(C=C127)C(=O)O)S128C(=C(C=C128)C(=O)O)S129C(=C(C=C129)C(=O)O)S130C(=C(C=C130)C(=O)O)S131C(=C(C=C131)C(=O)O)S132C(=C(C=C132)C(=O)O)S133C(=C(C=C133)C(=O)O)S134C(=C(C=C134)C(=O)O)S135C(=C(C=C135)C(=O)O)S136C(=C(C=C136)C(=O)O)S137C(=C(C=C137)C(=O)O)S138C(=C(C=C138)C(=O)O)S139C(=C(C=C139)C(=O)O)S140C(=C(C=C140)C(=O)O)S141C(=C(C=C141)C(=O)O)S142C(=C(C=C142)C(=O)O)S143C(=C(C=C143)C(=O)O)S144C(=C(C=C144)C(=O)O)S145C(=C(C=C145)C(=O)O)S146C(=C(C=C146)C(=O)O)S147C(=C(C=C147)C(=O)O)S148C(=C(C=C148)C(=O)O)S149C(=C(C=C149)C(=O)O)S150C(=C(C=C150)C(=O)O)S151C(=C(C=C151)C(=O)O)S152C(=C(C=C152)C(=O)O)S153C(=C(C=C153)C(=O)O)S154C(=C(C=C154)C(=O)O)S155C(=C(C=C155)C(=O)O)S156C(=C(C=C156)C(=O)O)S157C(=C(C=C157)C(=O)O)S158C(=C(C=C158)C(=O)O)S159C(=C(C=C159)C(=O)O)S160C(=C(C=C160)C(=O)O)S161C(=C(C=C161)C(=O)O)S162C(=C(C=C162)C(=O)O)S163C(=C(C=C163)C(=O)O)S164C(=C(C=C164)C(=O)O)S165C(=C(C=C165)C(=O)O)S166C(=C(C=C166)C(=O)O)S167C(=C(C=C167)C(=O)O)S168C(=C(C=C168)C(=O)O)S169C(=C(C=C169)C(=O)O)S170C(=C(C=C170)C(=O)O)S171C(=C(C=C171)C(=O)O)S172C(=C(C=C172)C(=O)O)S173C(=C(C=C173)C(=O)O)S174C(=C(C=C174)C(=O)O)S175C(=C(C=C175)C(=O)O)S176C(=C(C=C176)C(=O)O)S177C(=C(C=C177)C(=O)O)S178C(=C(C=C178)C(=O)O)S179C(=C(C=C179)C(=O)O)S180C(=C(C=C180)C(=O)O)S181C(=C(C=C181)C(=O)O)S182C(=C(C=C182)C(=O)O)S183C(=C(C=C183)C(=O)O)S184C(=C(C=C184)C(=O)O)S185C(=C(C=C185)C(=O)O)S186C(=C(C=C186)C(=O)O)S187C(=C(C=C187)C(=O)O)S188C(=C(C=C188)C(=O)O)S189C(=C(C=C189)C(=O)O)S190C(=C(C=C190)C(=O)O)S191C(=C(C=C191)C(=O)O)S192C(=C(C=C192)C(=O)O)S193C(=C(C=C193)C(=O)O)S194C(=C(C=C194)C(=O)O)S195C(=C(C=C195)C(=O)O)S196C(=C(C=C196)C(=O)O)S197C(=C(C=C197)C(=O)O)S198C(=C(C=C198)C(=O)O)S199C(=C(C=C199)C(=O)O)S200C(=C(C=C200)C(=O)O)S201C(=C(C=C201)C(=O)O)S202C(=C(C=C202)C(=O)O)S203C(=C(C=C203)C(=O)O)S204C(=C(C=C204)C(=O)O)S205C(

o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Res



A es carbonilo, metileno o tiocarbonilo:

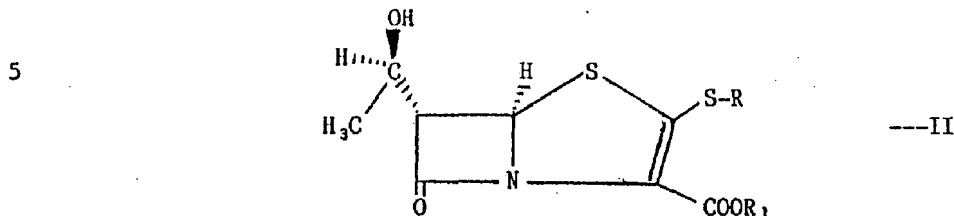
B es alquileo de 2 a 5 átomos de carbono;

alg es alquileo de 1 a 6 átomos de carbono;

R₁ es hidrógeno o un grupo que da como resultado un ester, el cual -
25 es hidrolizable in vivo; y

1 n es cero o uno.

Dentro del ámbito de la presente invención se encuentra incluido un compuesto de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

10 R y R₁ son como se han definido con anterioridad para los compuestos de fórmula I.

Los compuestos preferidos de fórmula I o II incluyen aquellos en los que R₁ es hidrógeno, B es etileno, A es metileno y n es uno; de modo particular, cuando R es 1,3-dioxaciclopent-4-ilmetilo o 1,3-dioxaciclopent-
15 2-ilmetilo.

También se prefieren los compuestos de fórmula I o II, en los que R₁ es hidrógeno, B es etileno, A es carbonilo, n es uno y alq es metileno;-- particularmente, cuando R es 2-oxo-1,3-dioxaciclopent-4-ilmetilo.

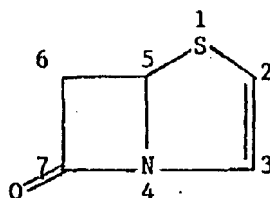
Se prefieren además los compuestos de fórmula I o II, en los que R₁
20 es hidrógeno, B es propileno, A es metileno y n es cero; particularmente, cuando R es 1,3-dioxaciclohex-5-ilo.

Se prefieren adicionalmente los compuestos de fórmula I o II, en los que R₁ es hidrógeno, B es propileno, A es carbonilo y n es cero; particularmente, cuando R es 2-oxo-1,3-dioxaciclohex-5-ilo.

25 Además, se encuentra incluida en la presente invención una composi--

1 ción farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o II y un dilu-
yente o vehículo farmacéuticamente aceptable; así como un método para el
tratamiento de infecciones bacterianas en mamíferos que comprende la admi-
nistración de una cantidad, efectiva desde el punto de vista antibacteria-
5 no, de un compuesto de fórmula I o II.

Los compuestos de fórmulas I y II son útiles como agentes antibacte-
rianos, y son derivados de los núcleos bicíclicos de fórmula:



10

A lo largo de esta memoria, el núcleo de fórmula III se identifica por el
nombre "2-penem", y los átomos del anillo se numeran como se muestra. Al
15 átomo de carbono unido al carbono 6 del anillo se le da el número 8. Tam-
bién a lo largo de esta memoria, la abreviatura "PNB" se usa para el gru-
po p-nitrobencilo.

La relación entre el hidrógeno del carbono 5, cabeza de puente, y el
hidrógeno restante del carbono 6, en los compuestos de fórmula I, puede -
20 ser cis o trans. La presente invención abarca ambos isómeros, así como -
mezclas de los mismos. En las aplicaciones farmacéuticas generalmente se
prefiere el isómero trans, y el isómero cis puede ser fácilmente converti-
do en el isómero trans.

Generalmente, el carbono 5 tendrá la estereoquímica absoluta denomi-
25 nada R, usando la notación estereoquímica R,S de Prelog-Ingold, la cual -

1 se emplea en esta solicitud. Así, por ejemplo, un compuesto de fórmula -
II, en el que R es 1,3-dioxaciclohex-5-ilo y R₁ es hidrógeno, se denomina
(5R,6S)-6-((R)-1-hidroxietyl)-2-(1,3-dioxaciclohex-5-il)tio-3-carboxil-2-
penem.

5 Como puede apreciarse, son posibles diversos isómeros ópticamente ac-
tivos de los nuevos compuestos. La presente invención abarca tales isóme-
ros ópticamente activos, así como mezclas de los mismos.

La presente invención se dirige a penemes sustituidos en la posición
2 por una parte de la fórmula general R-S-.

10 La presente invención incluye aquellos penemes en los que el grupo --
3-carboxilo está esterificado con un grupo ester no tóxico que se hidrolí-
za in vivo. Estos esteres penetran rápidamente en la sangre o tejidos de
los mamíferos para liberar el correspondiente ácido penem-3-carboxílico.
Como ejemplos típicos de tales restos formadores de esteres fácilmente hi-
15 drolizables se encuentran alcanoiloximetilo que tiene de 3 a 8 átomos de
carbono, 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-me-
til-1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicar-
boniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxycarboniloxi)-
etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxycarboniloxi)-
20 etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxycarbonil)aminometilo
que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxycarbonil)amino)etilo--
que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidido, 4-crotonolactonilo, -
gamma-butirolacton-4-ilo, carboxialquilcarboniloximetilo que tiene de 4 a
12 átomos de carbono o 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il-metilo.

25 Para preparar los compuestos de fórmula I o II en los que R₁ es un -

1 grupo que forma un ester, el cual se hidroliza in vivo, el ácido de fórmula I o II (R_1 es hidrógeno) se hace reaccionar con una base para formar el correspondiente anión. Los cationes adecuados incluyen sodio, potasio, calcio, tetraalquilamonio y similares. El anión puede prepararse por medio de la liofilización de una solución acuosa de I o II, por ejemplo, --
5 una solución acuosa que contenga tetrahidrofurano, y bicarbonato sódico o hidróxido de tetrabutilamonio.

El anión resultante de I o II se hace reaccionar con el correspondiente cloruro o bromuro de R_1 , en un disolvente inerte para la reacción
10 tal como acetona o dimetilformamida, a una temperatura comprendida entre 20 y 50°C, aproximadamente, preferiblemente a 25°C.

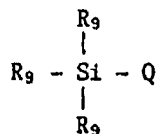
Los compuestos de fórmula II pueden sintetizarse de acuerdo con los Esquemas A-C.

Como se muestra en el Esquema A, puede prepararse un compuesto de --
15 fórmula II de acuerdo con el procedimiento de Yoshida y col., Chem. Pharm. Bull., 29, 2899-2909 (1981), a partir del conocido dibromo-penam de fórmula IV. El dibromo-penam (IV) experimenta una reacción de intercambio con cloruro de t-butilmagnesio, a una temperatura comprendida entre -90 y --
-40°C, aproximadamente, preferiblemente a alrededor de -78°C, en un disolvente inerte para la reacción tal como tetrahidrofurano, éter dietílico o
20 tolueno, preferiblemente tetrahidrofurano. También se pueden emplear -- otros reactivos organometálicos. La mezcla de reacción resultante se trata in situ con el aldehído apropiado, por ejemplo, acetaldehído para el --
derivado 1-hidroxietilo. El aldehído se añade a una temperatura comprendida entre -80 y -60°C, aproximadamente; para el acetaldehído, preferible
25

1 mente a alrededor de -78°C .

El bromohidroxi-penam resultante, V, se hidrogena para eliminar el -
sustituyente 6-bromo. Un catalizador de hidrogenación adecuado es un ca-
talizador de metal noble, tal como paladio. La reacción se lleva a cabo
5 en un disolvente prótico tal como metanol-agua 1:1 o tetrahidrofurano - -
agua 1:1, preferiblemente metanol-agua 1:1, a una presión de alrededor de
1 a 4 atmósferas, preferiblemente 4 atmósferas, y a una temperatura com-
prendida entre 0 y 30°C aproximadamente, preferiblemente a alrededor de -
25 $^{\circ}\text{C}$.

10 El alcohol resultante de fórmula VI puede ser protegido con un trial-
quilhalosilano de fórmula



15 en la que R_9 es todos los casos es un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono
y Q es cloro, bromo o yodo. De este modo, el dimetil-t-butilclorosilano
en presencia de un aceptor de protones de amina, tal como imidazol, en un
disolvente aprótico polar, tal como N,N-dimetilformamida, a un rango de -
temperaturas comprendido entre 5 y 40°C , aproximadamente, preferiblmente
20 a alrededor de 25°C , forma un grupo trialquilsililo protector de hidroxio-
lo, como se muestra en la fórmula VII.

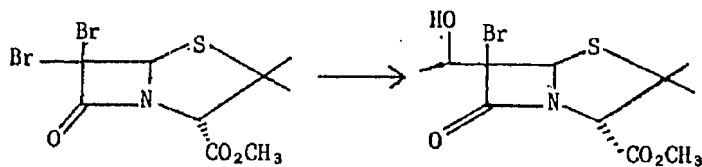
El tratamiento de VII con acetato mercurico, en ácido acético, a una
temperatura de alrededor de 90°C , produce la olefina VIII.

Para obtener la azetidionona deseada, IX, la olefina VIII se ozoniza
25 en un disolvente inerte para la reacción, tal como diclorometano, a una -

1

ESQUEMA A

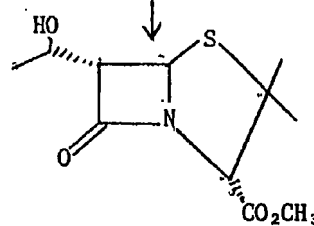
5



IV

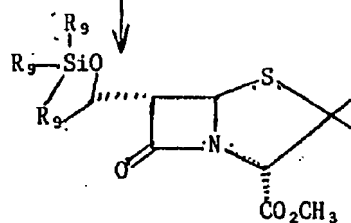
V

10



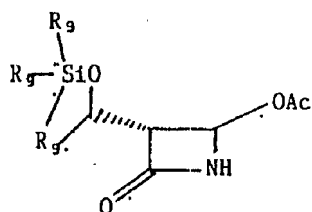
VI

15



VII

20

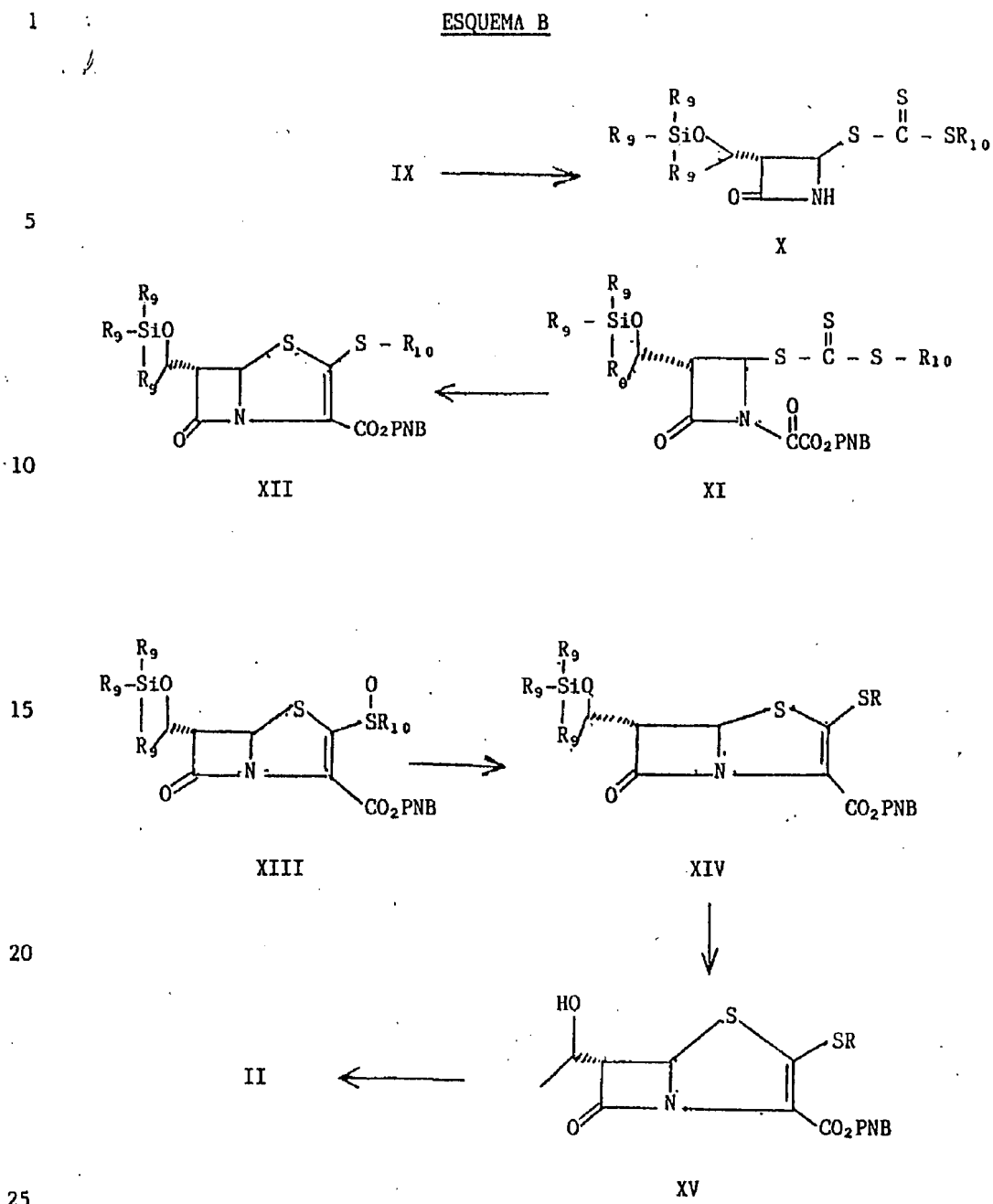


IX

VIII

25

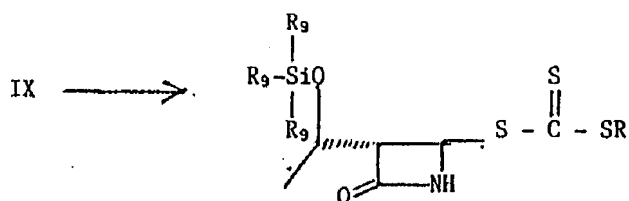
ESQUEMA B



ESQUEMA C

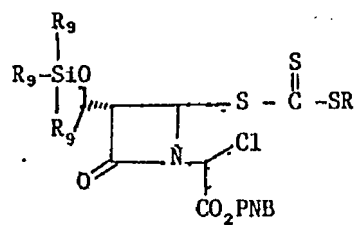
1

5



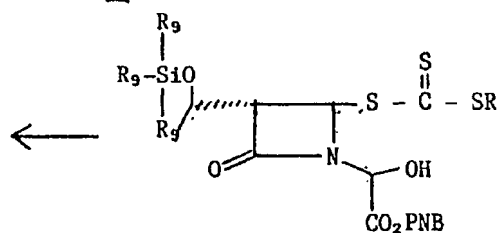
10

XVA



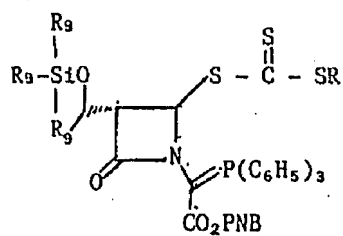
XVII

15



XVI

20



XVIII

XIV

25

1 temperatura comprendida entre -80 y -40°C , aproximadamente, preferiblemen
te a alrededor de -78°C . El producto de reacción se trata con un alcohol,
tal como metanol, para producir la azetidina IX.

5 Como se muestra en el Esquema B, se trata un compuesto de fórmula IX
con sal de tritiocarbonato de fórmula $\text{M}^+\text{R}_{10}-\text{S}-\text{C}(\text{S})-\text{S}^-$, en la que R_{10} es -
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente etilo, y M es un metal
tal como sodio o potasio, para obtener un compuesto de fórmula X. Se lle
va a cabo esta conversión de IX a X en un disolvente orgánico, que sea --
inerte para la reacción, agua o una mezcla de los mismos, preferiblemente
10 una mezcla de agua y diclorometano, a un rango de temperaturas compendi
do entre 0 y 35°C , aproximadamente, preferiblemente a alrededor de 25°C .

El compuesto de fórmula X se condensa con cloro-oxalato de p-nitro--
bencilo, en presencia de una alquilamina terciaria en la que cada alquilo
tine, por ejemplo, de 1 a 4 átomos de carbono, tal como etil-di-isopropil
15 amina, para obtener el compuesto de fórmula XI. Esta reacción de conden
sación se lleva a cabo en un disolvente inerte para la reacción, preferi
blemente diclorometano, a un rango de temperaturas comprendido entre 5 y
 25°C , aproximadamente, preferiblemente a alrededor de 10°C .

El compuesto resultante de fórmula XI se cicla utilizando un fosfito
20 de trialquilo en el que cada alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono, --
tal como fosfito de trietilo, en un disolvente inerte para la reacción, -
tal como triclorometano, a un rango de temperaturas comprendido entre 40
y 80°C , aproximadamente, preferiblemente a alrededor de 60°C , para obte--
ner el penem de fórmula XII.

25 El grupo tio del compuesto XII se oxida al correspondiente sulfóxido

1 XIII con un agente de oxidación, tal como ácido m-cloroperbenzoico en un disolvente inerte para la reacción, tal como diclorometano, a un rango de temperaturas comprendido entre -10 y -30°C, aproximadamente, preferible-- mente a -20°C.

5 El sulfóxido XIII se sustituye por el mercapturo de fórmula R-S⁻ por medio del empleo de,,por ejemplo, la sal de sodio o potasio, la cual se - hace reaccionar con el sulfóxido XIII en un disolvente orgánico polar tal como etanol o acetonitrilo, a un rango de temperaturas comprendido entre -50 y -10°C, aproximadamente, preferiblemente a alrededor de -35°C.

10 Los mercaptanos de partida de fórmula R-SH, así como los tioacetatos de partida de fórmula R-S-C(O)CH₃, son conocidos para muchos valores de R y aquellos que no sean conocidos pueden prepararse por métodos análogos - conocidos en la técnica. Para una revisión véase J.L. Wardell, "Prepara- tion of Thiols", en The Chemistry of the Thiol Group, S. Patai, editor, - 15 John Wiley & Sons, Londres, 1974, capítulo 4. Véase también Volante, - - Tetrahedron Letters, 22, 3119-3122 (1981), para la conversión de alcoho-- les en tioles y tioesteres, usando trifenilfosfina y un azodicarboxilato de dialquilo en presencia del alcohol y un tioácido apropiado.

Para los compuestos de fórmula XIV, el grupo trialquilsililo se eli- 20 mina, preferiblemente, antes de la hidrogenolisis para eliminar el grupo protector de ácido (PNB), para obtener un compuesto de fórmula XV. El -- grupo trialquilsililo se elimina con un fluoruro de tetraalquilamonio en un disolvente etéreo tal como tetrahidrofurano, a un rango de temperatura comprendido entre 15 y 40°C, aproximadamente, preferiblemente a alrededor 25 de 25°C.

1 La conversión de un compuesto de fórmula XV en un compuesto de fórmu
la II se efectúa utilizando una reacción de hidrogenolisis convencional y
se lleva a cabo de una manera usual para este tipo de transformación. De
este modo, se remueve o agita una solución de un compuesto de fórmula XV
5 bajo una atmósfera de hidrógeno, o hidrógeno mezclado con un diluyente --
inerte, tal como nitrógeno o argon, en presencia de una cantidad catalíti-
ca de un catalizador de hidrogenolisis de metal noble, tal como un catali-
zador de paladio sobre carbonato de calcio o paladio sobre Celite (una --
tierra de diatomeas). Son disolventes convenientes para esta hidrogenoli-
10 sis los alcanoles de cadena corta, tal como metanol, éteres tal como tetra-
hidrofurano y dioxano, esteres de bajo peso molecular tal como acetato de
etilo y acetato de butilo, agua y mezclas de estos disolventes. Sin em--
bargo es usual elegir las condiciones bajo las cuales es soluble el mate-
rial de partida tal como éteres acuosos, por ejemplo, tetrahidrofurano --
15 acuoso, a un pH de 7 a 8, aproximadamente. La hidrogenolisis, generalmen-
te, se lleva a cabo a temperatura ambiente y a una presión comprendida en-
tre 0,5 y 5 kg/cm², aproximadamente. Por lo general, el catalizador se -
encuentra presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente el -
10 por ciento en peso, referido al material de partida, y una cantidad en
20 peso igual a la del material de partida, aunque se pueden utilizar canti-
dades mayores. La reacción, comúnmente, transcurre en una hora aproxima-
damente, después de la cual el compuesto de fórmula II se recoge por sim-
ple filtración seguida de la eliminación in vacuo del disolvente. Si se
utiliza como catalizador paladio sobre carbonato de calcio, el producto -
25 se aísla como la sal cálcica y, si se emplea paladio sobre Celite el pro

1 ducto se aisla como la sal sódica.

Los compuestos de fórmula I o II pueden ser purificados por medio de métodos convencionales para los compuestos de beta-lactama. Por ejemplo, el compuesto de fórmula I se puede purificar por filtración en gel sobre
5 Sephadex, o por recristalización.

En el Esquema C se muestra un procedimiento de síntesis alternativo. La azetidina de fórmula IX se hace reaccionar con un tritio carbonato de fórmula $M^+R-S-C(S)-S^-$, en la que M es un metal tal como sodio o potasio, usando el procedimiento descrito previamente para preparar X.

10 El tritio carbonato resultante, XVA, se trata con (p-nitrobenciloxi-carbonil)(dihidroxi)metano en un disolvente aprótico tal como benceno, tolueno o dimetilformamida, preferiblemente benceno, a un rango de temperaturas comprendido entre 25 y 110°C, aproximadamente, preferiblemente a al
rededor de 80°C, para producir el alcohol de fórmula XVI.

15 El cloruro correspondiente, XVII, se prepara a partir del alcohol --XVI por tratamiento con cloruro de tionilo en un disolvente orgánico inerte para la reacción, tal como diclorometano, en presencia de una amina im-
pedida que sirve como aceptor de ácido, tal como 2,6-lutidina, a un rango de temperaturas comprendido entre -10 y 75°C, aproximadamente, preferible-
20 mente 0°C.

El cloruro XVII se hace reaccionar con una triarilfosfina, tal como trifenilfosfina, en un disolvente inerte para la reacción, tal como tetra-
hidrofurano, en presencia de una amina terciaria, tal como 2,6-lutidina, a una temperatura de alrededor de 25°C, para obtener el compuesto de fór-
25 mula XVIII que se cicla por medio de reflujo en un disolvente aromático -

1 tal como tolueno, para producir el penem de fórmula XIV.

Las sales de tritioarbonato de fórmula $M^+R-S-(C=S)-S^-$ se preparan a
partir del mercaptano apropiado de fórmula $R-SH$ o por medio del tratamien-
to de un tioacetato de fórmula $RSC(O)CH_3$ con un alcóxido de metal alcali-
5 no seguido por disulfuro de carbono.

Mediante el empleo del procedimiento de Yoshida y col., anteriormen-
te citado, la estereoquímica en el carbono 6 del penem, así como del gru-
po hidroxietilo unido al carbono 6, es la que se muestra en la fórmula II.
De este modo, la estereoquímica principal para el producto de cierre del
10 anillo usando los Esquemas B o C, es aquella en la que el hidrógeno en -
la posición 5 del anillo de penem es trans con respecto al hidrógeno del
carbono 6 y en la configuración alfa. De modo alternativo, se puede des-
cribir la estereoquímica como $5R,6S$; 6-(R)-1-hidroxietilo.

Los compuestos de fórmula I o II son ácidos y formarán sales con --
15 agentes básicos. Se considera que tales sales están dentro del ámbito de
esta invención. Estas sales se pueden preparar por técnicas normales, ta-
les como poniendo en contacto los componentes ácidos y básicos, usualmen-
te en una relación estequiométrica, en un medio acuoso, no acuoso o par-
cialmente acuoso, según sea adecuado. A continuación, se recogen por fil-
20 tración, por precipitación con un no disolvente seguido de filtración, --
por evaporación del disolvente o, en el caso de soluciones acuosas, por -
liofilización, según sea adecuado. Los agentes básicos que se emplean de
manera adecuada en la formación de sal, pertenecen tanto al tipo orgánico
como al inorgánico, e incluyen amoníaco, aminas orgánicas, hidróxidos, --
25 carbonatos, bicarbonatos, hidruros y alcóxidos de metales alcalinos, así

- 1 como hidróxidos, carbonatos, hidruros y alcóxidos de metales alcalinoté--
rreos. Ejemplos representativos de tales bases son aminas primarias, ta-
les como n-propilamina, n-butilamina, anilina, ciclohexilamina, bencilami-
na y octilamina, aminas secundarias tales como dietilamina, morfolina, pi-
5 rrolidina y piperidina, aminas terciarias tales como trietilamina, N-etil
piperidina, N-metilmorfolina y 1,5-diazabicyclo(4,3,0)non-5-eno, hidróxi-
dos tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido amónico e
hidróxido bórico, alcóxidos tales como etóxido de sodio y etóxido de pota-
sio, hidruros tales como hidruro de calcio e hidruro de sodio, carbonatos
10 tales como carbonato potásico y carbonato sódico, bicarbonatos tales como
bicarbonato sódico y bicarbonato potásico y sales de metal alcalino de --
ácidos grasos de cadena larga tales como 2-etilhexanoato de sodio.

Las sales preferidas de los compuestos de fórmula I o II son las sa-
les de sodio, potasio y calcio.

- 15 Las sales farmacéuticamente aceptables de fórmula I o II son aque- -
llas que están libres de efectos laterales adversos significativos a ni--
vel de uso ordinario, e incluyen, por ejemplo, las sales sódicas, potási-
cas o cálcicas de los mismos.

- La actividad in vitro de los compuestos de fórmula I o II y de las -
20 sales de los mismos, se puede demostrar por la medida de sus concentracio-
nes inhibitorias mínimas (CIM's), en mcg/ml, frente a una serie de micro-
organismos. El procedimiento que se sigue es el recomendado por Interna-
tional Collaborative Study on Antibiotic Sensitivity Testing (Ericsson --
and Sherris, Acta Pathologica et Microbiologia Scandinav, Suplemento 217,
25 Sección B:64-68 (1971)), y que emplea agar de infusión de centro de cere-

1 bro (BHI) y el dispositivo repetitivo de inoculación. Se diluyeron 100 -
veces tubos que habían crecido durante la noche, al objeto de usarlos co-
mo inóculo patrón (se colocaron sobre la superficie del agar 20.000 - -
10.000 células en 0,002 ml aproximadamente; 20 ml de agar BHI/placa). Se
5 emplearon doce segundas diluciones del compuesto de prueba, siendo la con-
centración inicial de la droga de ensayo de 200 mcg/ml. Cuando se leyeron las placas, después de 18 horas a 37°C, se desestimaron las colonias
individuales. Se acepta como la susceptibilidad (CIM) del organismo de
prueba, la concentración más baja del compuesto capaz de producir la inhi-
10 bición completa del crecimiento, según un criterio a simple vista.

Los compuestos de fórmula I o II, y las sales farmacéuticamente acep-
tables de los mismos son adecuadas para el control de infecciones bacte-
rianas en mamíferos, incluyendo al hombre, por ejemplo, infecciones causa-
das por cepas susceptibles de Staphylococcus aureus.

15 Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados - -
oral o parenteralmente, es decir, intramuscular, subcutánea, intraperito-
neal o intravenosamente, solos o combinados con vehículos farmacéuticamen-
te aceptables. La relación entre el ingrediente activo y el vehículo de-
penderá de la naturaleza química, solubilidad y estabilidad del ingredien-
20 te activo, así como la dosificación que se contemple. La relación entre
el vehículo farmacéuticamente aceptable y el compuesto de penem estará, -
normalmente, en el rango comprendido entre 1:10 y 4:1. Para la adminis-
tración oral, los compuestos de esta invención se pueden usar en forma de
tabletas, cápsulas, grajeas, pastillas, polvos, jarabes, elixires, solu-
25 ciones y suspensiones acuosas, y formas similares. En el caso de table--

1 tas, los vehículos que pueden emplearse incluyen lactosa, citrato sódico
y sales de ácido fosfórico. Por lo general, se usan en las tabletas di--
versos desintegrantes tales como almidón, y agentes lubricantes tales co-
mo estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco. Los diluyentes
5 útiles para cápsulas incluyen lactosa y polietilenglicoles de elevado pe-
so molecular. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el
ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y dispersantes. -
Se pueden añadir agentes edulcorantes y/o saborizantes. Para la adminis-
tración parenteral, se preparan usualmente soluciones estériles del ingre-
10 diente activo, y el pH de las mismas se ajusta y tampona adecuadamente. -
Para uso intravenoso, la concentración total de solutos debe ser controla-
da para proporcionar la preparación isotónica. El médico que prescribe -
determinará la dosis apropiada para un paciente humano determinado, y pue-
de suponerse que variará de acuerdo con la edad, peso y respuesta del pa-
15 ciente en particular, así como con la naturaleza y gravedad de los sínto-
mas del paciente. Los compuestos de fórmula I o II se emplearán normal-
mente, de forma oral con dosificaciones comprendidas en el rango de 10 a
200 mg aproximadamente, por kilogramo de peso corporal y día, y de forma
parenteral con dosificaciones comprendidas entre 10 y 400 mg aproxima-
20 mente por kilogramo de peso corporal y día. En algunos casos, puede ser
necesario utilizar dosificaciones fuera de estos límites.

Los siguientes Ejemplos y Preparaciones se presentan sólo para mayor
ilustración. Los espectros de Infrarrojo (IR) se midieron en pastillas -
de bromuro potásico (pastillas de KBr), mezclas con Nujol o como solucio-
25 nes con cloroformo (CHCl_3), cloruro de metileno (CH_2Cl_2) o dimetilsulfóxi

1 do (DMSO), y las bandas de absorción de diagnóstico se indican en micro--
nes o números de onda (cm^{-1}). Los espectros de resonancia magnética nu--
clear (RMN) se midieron para soluciones en deuterocloroformo (CDCl_3), per
deuteroagua (D_2O) o perdeuterodimetil-sulfóxido (DMSO-d_6), o mezclas de -
5 los mismos, y las posiciones de los picos se expresan en partes por millón
de desplazamiento en tetrametilsilano. Se emplean las siguientes abrevia-
turas para la multiplicidad de los picos: s, singulete; d, doblete; t, --
triplete; q, cuádruplete; m, multiplete; b, banda ancha; w, débil; c, com-
plejo. Las abreviaturas "ss" y "sss" denotan que un protón en particular
10 aparece como dos o tres singuletes, respectivamente, debido a la presen-
cia de diastereoisómeros. En los Ejemplos y Preparaciones, la abreviatura
"PNB" representa el grupo p-nitrobencilo.

EJEMPLO 1

15 (5R,6S)-6-((R)-1-Hidroxietil)-2-(1,3-dioxaciclohex-5-il)tio-2-penem-3-car-
boxilato de sodio

El pH de una suspensión de 41 mg de paladio al 10% sobre tierra de -
diatomeas en 8 ml de agua destilada + 8 ml de tetrahidrofurano, se ajustó
a aproximadamente 7,5 con solución acuosa 0,02M de bicarbonato sódico. -
Se añadió una solución de 41 mg de (5R,6S)-6((R)-1-hidroxietil)-2-(1,3-di-
20 oxaciclohex-5-il)tio-2-penem-3-carboxilato de p-nitrobencilo en 4 ml de -
tetrahidrofurano y 4 ml de agua destilada, y la mezcla resultante se hi-
drogenó a 55 p.s.i. de hidrógeno durante 75 minutos. Se añadieron a la -
mezcla de reacción, 40 mg más de paladio al 10% sobre tierra de diatomeas,
y el pH de la suspensión se ajustó a aproximadamente 7,0 con solución - -
25 acuosa 0,02M de bicarbonato sódico. La mezcla se hidrogenó a 55 p.s.i. -

1 de hidrógeno durante 75 minutos, eliminándose después el catalizador por medio de filtración, y el filtrado se concentró in vacuo para separar el tetrahidrofurano. El pH de la solución acuosa resultante se ajustó a 7,0 y la solución se extrajo dos veces, con porciones de 20 ml cada una, con acetato de etilo. A continuación, se liofilizó la fase acuosa que produjo 30 mg (rendimiento del 96%) del producto del título, como un sólido -- amorfo. El espectro infrarrojo del compuesto del título, como mezcla con Nujol, presentaba absorción a 5,67 micrones.

Los procedimientos se repitieron para obtener el compuesto del título con un rendimiento del 85%. Los datos espectrales fueron como sigue:
10 RMN (D_2O , 250 MHz): 1,29 (3H, d, $J = 6,5$ Hz); 3,57 (1H, m); 3,90 (2H, m); 3,92 (1H, dd, $J = 6,0, 1,4$ Hz); 4,24 (1H, qd, $J = 6.5, 6.0$ Hz); 4,29 (2H, m); 4,86 & 4,94 (2H, ambos d, $J_{AB} = 6,5$ Hz); y 5,68 (1H, d, $J = 1,4$ Hz) ppm. IR(pastilla de KBr): 3040(b), 2966(b), 2846(w), 1770(s), 1593, 1378,
15 1295, 1169, 1136, 1053, 1020 y 924 cm^{-1} . UV(H_2O)(coeficientes de extinción entre paréntesis): 254(4470) y 320(5240) nanómetros. $(\alpha)_D^{25}(H_2O); +139,0^\circ$.

EJEMPLO 2

Se emplearon los procedimientos del Ejemplo 1, usando los compuestos de fórmula XV, para obtener los correspondientes compuestos de fórmula II como las sales sódicas, cuyas R y propiedades espectrales de infrarrojo --
20 son como se muestra en la Tabla 1, con el medio entre paréntesis.

1

Tabla 1

R	IR (micrones)	Rendimiento (%)
1,3-dioxaciclo- pent-4-ilmetilo	5,7 (mezcla con Nujol)	80
5 1,3-dioxaciclo- pent-2-ilmetilo	2,93, 5,65 y 6,26 (pastilla de KBr)	82
2-oxo-1,3-dioxaciclo- pent-4-ilmetilo	2,94, 5,66 y 6,28 (pastilla de KBr)	71

PREPARACION A

10 (5R,6S)-6-((R)-1-Hidroxietil)-2-(1,3-dioxaciclo-hex-5-il)tio-2-penem-3-
carboxilato de p-nitrobencilo

A una solución de 70 mg (0,12 mmoles) de (5R,6S)-6-((R)-1-t-butildimetilsililoxietil)-2-(1,3-dioxaciclohex-5-il)tio-2-penem-3-carboxilato de p-nitrobencilo en 4 ml de tetrahidrofurano anhidro, se añadieron 0,07 ml
 15 (1,2 mmoles) de ácido acético y 0,36 ml (0,36 mmoles) de una solución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano. Después de agitar durante 40 horas, a temperatura ambiente, bajo nitrógeno, se añadieron -- 40 ml de acetato de etilo y la solución resultante se lavó con 25 ml de -- solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, 25 ml de agua y 25 ml de
 20 solución acuosa saturada de cloruro sódico. A continuación, la solución de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró -- in vacuo. Se cromatografiaron 70 mg del producto en bruto sobre 35 g de gel de sílice, eluyendo con cloroformo-acetato de etilo 2:1, para produ-- cir 46 mg (rendimiento del 82%) del producto del título.

25 El espectro infrarrojo de una solución del compuesto del título en -

1 diclorometano, presentaba absorciones a 5,58, 5,91 y 6,58 micrones. El -
espectro de RMN a 250 MHz, de una solución del compuesto del título en --
deuterodimetilsulfóxido, presentaba picos a 1,17(d,3H); 3,54(m,1H); 3,76-
3,95(c,3H); 4,02(m,1H); 4,2(m,2H); 4,82(q,2H); 5,25(d,1H); 5,38(q,2H); --
5 5,78(d,1H); 7,7(d,2H); y 8,25(d,2H) ppm.

El procedimiento se repitió para obtener el compuesto del título con
un rendimiento del 94%, p.f.: 214-215°C (a partir de tetrahydrofurano). -
Los datos espectrales son como sigue: RMN (DMSO-d₆, 250 MHz):

1,17 (3H, d, J = 6 Hz); 3,53 (1H, m); 3,82 (2H, m); 3,90 (1H, dd, J = 6,
10 1Hz); 4,01 (1H, m); 4,20 (2H, m); 4,79 & 4,83 (2H, ambos d, J_{AB} = 6 Hz);
5,26 (1H, d, J = Hz); 5,31 & 5,45 (2H, ambos d, J_{AB} = 14 Hz);
5,78 (1H, d, J = 1 Hz); 7,69 (2H, d, J = 9 Hz); y
8,24 (2H, d, J = 9 Hz) ppm.

IR (pastillas de KBr): 3452, 2965, 2851(w), 1776(S), 1693(S), 1609(w),
15 1520, 1502, 1376, 1220, 1194, 1176, 1135, 1119, 1047 y 1023 cm⁻¹.

PREPARACION B

Se emplearon los procedimientos de la Preparación A usando compues--
tos de fórmula XIV para obtener los compuestos correspondientes de fórmu-
la XV, cuyos R, rendimientos y propiedades espectrales, con el disolvente
20 entre paréntesis, se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

	R	IR (micrones)	RMN (ppm)	Rendimiento (%)
1	1,3-dioxaciclo-	5,59, 5,92 y	1,24(d,3H); 3,0-3,27	69
	pent-4-ilmetilo	6,58 (CH ₂ Cl ₂)	(m,2H); 3,48-4,4(c,6H);	
5			4,83(s,1H); 5,0(s,1H);	
			5,3(q,2H); 5,6(d,1H);	
			7,55(d,2H); y 8,12	
			(d,2H). (CDCl ₃)	
	1,3-dioxaciclo-	5,58, 5,92 y	1,26(d,3H); 3,18(d,2H);	25
	pent-2-ilmetilo	6,57 (CH ₂ Cl ₂)	5,64-4,5(c,6H); 5,0	
10			(t,1H); 5,3(g,2H);	
			5,6(d,1H); 7,6(d,2H);	
			y 8,2(d,2H). (CDCl ₃)	
	2-oxo-1,3-dioxa-	5,58, 5,92 y	1,26(d,3H); 2,96(d,2H);	52
	ciclopent-4-	6,58 (CH ₂ Cl ₂)	3,7(m,1H); 4,0-5,0	
	ilmetilo		(c,4H); 5,3(q,2H);	
15			5,62(d,1H); 7,58(d,2H);	
			y 8,18(d,2H). (CDCl ₃)	

PREPARACION C

(5R,6S)-6-((R)-1-t-Butildimetilsililoxietil)-2-(1,3-dioxaciclohex-5-il)-
tio-2-penem-3-carboxilato de p-nitrobencilo

Se añadieron 27 mg (0,5 mmoles) de metóxido de sodio a una solución
 20 de 81 mg (0,5 mmoles) de tioacetato de 1,3-dioxaciclohex-5-ilo. en 5 ml -
 de etanol anhidro enfriado a -35°C bajo nitrógeno. Se añadió, después de
 45 minutos a -35°C, una solución de 300 mg (aproximadamente 0,5 mmoles) -
 de (5R,6S)-6-((R)-1-t-butildimetilsililoxietil)-2-etilsulfinil-2-penem-3-
 carboxilato de p-nitrobencilo en 5 ml de tetrahidrofurano que se había en
 25 friado a -50°C. La solución resultante se agitó a -35°C durante 60 minu-

1 tos, a continuación se añadieron 0,029 ml (0,5 mmoles) de ácido acético,
y la solución se concentró in vacuo. El residuo se disolvió en 50 ml de
acetato de etilo y la solución resultante se lavó consecutivamente con 25
5 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, 25 ml de agua y 25
ml de solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa de acetato de
etilo se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró in vacuo. La -
cromatografía de 360 mg del producto en bruto sobre 100 g de gel de síli-
ce, eluyendo con cloroformo, produjo 70 mg (rendimiento del 24%) del pro-
ducto del título como una goma viscosa.

10 El espectro infrarrojo del compuesto del título, en disolución en di-
clorometano, presentaba absorciones a 5,59, 5,9 y 6,57 micrones. El es-
pectro de RMN del compuesto del título, en disolución en deuteroclorofor-
mo, presentaba picos a 0,03(s,3H); 0,06(s,3H); 0,8(s,9H); 1,25(d,3H); - -
3,4-3,86(c,4H); 4,0-4,5(c,3H); 4,63(d,1H); 4,95(d,1H); 5,27(q,2H); 5,63 -
15 (d,1H); 7,56(d,2H); y 8,18(d,2H) ppm.

Se repitió el procedimiento para obtener el compuesto del título con
un rendimiento del 65%, p.f.: 133-134°C (a partir de éter dietílico/éter
de petróleo). Los datos espectrales son como sigue: RMN (CDCl₃, 250 MHz):
0,04 (3H,s); 0,07 (3H, s); 0,83 (9H, s); 1,26 (3H, d, J = 6,3 Hz);
20 3,5-3,75 (3H, m); 3,75 (1H, dd, J = 4,0, 1,5 Hz); 4,2-4,4 (3H, m);
4,67 & 4,97 (2H, ambos d, J_{AB} = 6,2 Hz); 5,21 & 5,42 (2H, ambos d, J_{AB} =
13,7 Hz); 5,67 (1H, d, J = 1,5 Hz); 7,61 (2H, d, J = 8,7 Hz); y
8,21 (2H, d, J = 8,7 Hz) ppm. IR (pastilla de KBr): 2946, 2927, 2850, -
1797(S), 1697(S), 1610, 1512, 1374, 1345, 1320, 1230, 1189, 1168, 1122, -
25 1064, 1025, 982, 931, 835, 801, y 772 cm⁻¹.

PREPARACION D

Se emplearon los procedimientos de la Preparación C usando el tioacetato adecuado para obtener el correspondiente compuesto de fórmula XIV, - donde R, rendimiento y propiedades espectrales, con el disolvente entre -

5 paréntesis, se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

	R	IR (micrones)	RMN (ppm)	Rendimiento (%)
10	1,3-dioxaciclopent-4-ilmetilo	5,6, 5,92 y 6,57 (CH ₂ Cl ₂)	0,03(s,3H); 0,06 (s,3H); 0,83(s,9H); 1,23(d,3H); 2,97-3,22 (m,2H); 3,5-4,4(c,5H); 4,83(s,1H); 5,02(s,1H); 5,26(q,2H); 5,6(d,1H); 7,54(d,2H); y 8,13 (d,2H). (CDCl ₃)	37
15	1,3-dioxaciclopent-2-ilmetilo	5,58, 5,9 y 6,57 (CH ₂ Cl ₂)	0,03(s,3H); 0,06 (s,3H); 0,82(s,9H); 1,24(d,3H); 3,17(d,2H); 3,63-4,5(c,5H); 5,02 (t,1H); 5,3(q,2H); 5,62(d,1H); 7,58(d,2H); y 8,18(d,2H). (CDCl ₃)	41
20	2-oxo-1,3-dioxaciclopent-4-ilmetilo	5,58, 5,9 y 6,57 (CH ₂ Cl ₂)	0,02(s,3H); 0,06(s,3H); 0,82(s,9H); 1,23(d,3H); 2,92(d,2H); 3,7(m,1H); 4,0-5,0(c,4H); 5,25 (q,2H); 5,6(d,1H); 7,53(d,2H); y 8,14 (d,2H). (CDCl ₃)	27

25

1

PREPARACION E

(5R,6S)-6-((R)-1-t-Butildimetilsililoxietil)-2-etilsulfinil-2-penem-3-carboxilato de p-nitrobencilo

Se añadió una solución de 970 mg (4,78 mmoles, pureza del 85%) de --
ácido m-cloroperbenzoico en 25 ml de cloruro de metileno, a una solución
5 de 2,5 g (4,78 mmoles) de (5R,6S)-6-((R)-1-t-butildimetilsililoxietil)-
2-etiltio-2-penem-3-carboxilato de p-nitrobencilo en 125 ml de cloruro de
metileno enfriado a -20°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se
agitó a -20°C durante 3 horas, después se lavó consecutivamente con dos -
porciones, de 70 ml cada una, de solución acuosa saturada de bicarbonato
10 sódico, 70 ml de agua y 70 ml de solución acuosa saturada de cloruro sódico.
La solución de cloruro de metileno se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró in vacuo para dar 2,2 g de una espuma amarilla del compuesto del título (rendimiento del 86%).

El espectro infrarrojo del compuesto del título, como una disolución
15 en diclorometano, presentaba absorciones a 5,54, 5,86 y 6,53 micrones. -
El espectro de RMN del compuesto del título, como una disolución en deuterio-
rocloroformo presentaba picos a 0,06, 0,08, 0,1 y 0,12(4s, total 6H); - -
0,8(s,9H); 1,12-1,58(m,6H); 3,1(m,2H); 3,86(m,1H); 4,3(m,1H); 5,3(m,2H);
5,67 y 5,78(2d, total 1H); 7,54(d,2H); y 8,18(d,2H) ppm.

20

PREPARACION F

(5R,6S)-6-((R)-1-t-Butildimetilsililoxietil)-2-etiltio-2-penem-3-carboxilato de p-nitrobencilo

Se añadieron 5,85 g (0,024 moles) de cloruro de p-nitrobenciloxalilo
a una mezcla de 7,3 g (0,02 moles) de (3-alfa-t-butildimetilsililoxietil)-
25 4-etiltio(tiocarbonil)tio-2-oxo-azetidina y 4,8 g (0,048 moles) de carbo-

1 nato de calcio en 70 ml de cloruro de metileno enfriado a 10°C bajo una -
atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de 4,17 ml (0,024 moles)
de diisopropiletilamina en 20 ml de cloruro de metileno, gota a gota y a
una velocidad que mantuviera la temperatura por debajo de 12°C. La mez-
5 cla se agitó durante 60 minutos, a 10°C, después se lavó con dos porcio-
es, de 50 ml cada una, de agua helada, se secó sobre sulfato sódico anhi-
dro y se concentró in vacuo a un aceite viscoso. El (3-alfa-t-butildime-
tilsililoxietil-2-oxo-azetidínil)oxoacetato de p-nitrobencilo en bruto, -
resultante, se disolvió en 300 ml de cloroformo libre de etanol, y la so-
10 lución resultante se mantuvo a reflujo bajo nitrógeno mientras se añadía,
gota a gota y durante 2 horas, una solución de 6,85 ml (0,04 moles) de --
fosfito de trietilo en 50 ml de cloroformo libre de etanol. La solución
resultante se mantuvo a reflujo durante 16 horas y luego se concentró in
vacuo. El residuo se cromatografió sobre 800 g de gel de sílice, eluyen
15 do con tolueno-acetato de etilo 95:5, para dar 5,5 g (rendimiento del --
53%) del compuesto del título como una espuma amarilla.

El espectro infrarrojo del compuesto del título, como una disolución
en diclorometano, presentaba absorciones a 5,56, 5,89 y 6,54 micrones. -
El espectro de RMN del compuesto del título, como una disolución en deute
20 rocloroformo, presentaba picos a 0,07(s,3H); 0,1(s,3H); 0,85(s,9H); 1,12-
1,53(m,6H); 2,97(q,2H); 3,7(m,1H); 4,25(m,1H); 5,3(q,2H); 5,63(d,1H); - -
7,38(d,2H); y 8,18(d,2H) ppm.

El espectro de RMN del intermediario 4-etiltio(tiocarbonil)tio azeti
dinona, como una disolución en deuterocloroformo, presentaba picos a
25 0,06(s,6H); 0,8(s,9H); 1,14-1,62(m,6H); 3,14-3,63(m,3H); 4,33(m,1H);

1 5,16(s,2H); 6,7(d,1H); 7,5(d,2H); y 8,17(d,2H) ppm.

PREPARACION G

3- α -t-Butildimetilsililoxietil-4-etiltio(tiocarbonil)tio-2-oxo-azetidi
na

- 5 Se añadieron 8,5 ml (0,115 moles) de etanotiol a una solución de 4,18 g (0,104 moles) de hidróxido sódico en 250 ml de agua enfriada a 0-5°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 15 minutos, se añadieron 7,73 ml (0,12 moles) de disulfuro de carbono, y la mezcla se agitó durante 35 minutos a 0-5°C. Se añadió una solución de 15,0 g (0,0522 moles) de 4-
- 10 acetoxi-3-t-butildimetilsililoxietil-2-azetidinona en 500 ml de cloruro de metileno, y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 24 horas. Se separó la fase acuosa y se extrajo con dos porciones, de 150 ml cada una, de cloruro de metileno. Las fracciones de cloruro de metileno combinadas se lavaron con dos porciones, de 200 ml cada una, de
- 15 agua y 200 ml de solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron in vacuo. Se cromatografiaron 18 g del producto en bruto del título sobre 500 g de gel de sílice, eluyendo con cloroformo-acetato de etilo 99:1, para producir 9,1 g (rendimiento del 48%) del tritiocarbonato del título, como una espuma amarilla.
- 20 El espectro infrarrojo del compuesto del título, en solución en diclorometano, presentaba absorciones a 5,62 y 9,2 micrones. El espectro de RMN de una disolución del compuesto del título en deuteriocloroformo presentaba picos a 0,08(s,6H); 0,8(s,9H); 1,02-1,5(m,6H); 3,0-3,48(m,3H); 4,12(m,1H); 5,54(d,1H); y 6,57(b,1H) ppm.

25

1

PREPARACION Hp-Toluensulfonato de 1,3-dioxaciclohex-5-ilo

Se añadieron 38,1 g (0,2 moles) de cloruro de p-toluensulfonilo a una solución de 20,8 g (0,2 moles) de formal-glicerol (una mezcla constituida por 67% de 1,3-dioxan-5-ol y 33% de (1,3-dioxolan-4-il)metanol) en 200 ml de piridina enfriada a 0°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante $\frac{1}{2}$ hora, y a continuación a 25°C durante 20 horas. La mezcla se añadió a 500 ml de solución acuosa 6N de ácido clorhídrico y la mezcla resultante se extrajo con cuatro porciones, de 200 ml cada una, de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con dos porciones, de 200 ml cada una, de solución acuosa 1N de ácido clorhídrico, dos porciones, de 200 ml cada una, de agua, y 200 ml de solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró in vacuo para dar un aceite. El producto en bruto se disolvió en 500 ml de éter diisopropílico, en el que cristalizó el tosilato de 1,3-dioxaciclohex-5-ilo deseado. La filtración proporcionó 17,4 g de tosilato cristalino blanco, p.f. 91-92°C. Se obtuvieron otros 4,3 g de tosilato cristalino a partir de las aguas madre (rendimiento total del 42%). El espectro de RMN del compuesto del título, como una solución en deuterocloroformo, presentaba picos a 2,45(s,3H); 3,54-4,13(c,4H); 4,26-4,6(m,1H); 4,75(s,2H); 7,3(d,2H); y 7,8(d,2H) ppm.

20

PREPARACION Ip-Toluensulfonato de 1,3-dioxaciclopent-4-ilmetilo

Se añadieron 76,2 g (0,4 moles) de cloruro de p-toluensulfonilo a una solución de 104,1 g (1 mol) de formal-glicerol (una mezcla constitui-

25

1 da por 67% de 1,3-dioxaciclohex-5-ol y 33% de (1,3-dioxaciclopent-4-il)me-
tanol) en 1000 ml de piridina enfriada a 0°C bajo nitrógeno. Después de
permanecer a 0°C durante 20 horas, se dejó que la mezcla de reacción se
calentara hasta la temperatura ambiente, y se añadió a 1500 ml de ácido -
5 clorhídrico acuoso 6N. La mezcla resultante se extrajo con cuatro porcio-
nes, de 500 ml cada una, de acetato de etilo. Los extractos de acetato -
de etilo combinados se lavaron con dos porciones, de 500 ml cada una, de
solución acuosa 6N de ácido clorhídrico, dos porciones, de 500 ml cada --
una, de agua, y 500 ml de solución acuosa saturada de cloruro sódico, se
10 secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron in vacuo. El pro-
ducto aceitoso, en una cantidad de 78,4 gramos, consistía en aproximada--
mente una mezcla 2:1 de tosilato de 1,3-dioxaciclopente-4-ilmetilo y tosi-
lato de 1,3-dioxaciclohex-5-ilo, que se usó sin purificación en una etapa
posterior (Preparación K).

15

PREPARACION JTioacetato de 1,3-dioxaciclohex-5-ilo

Una solución de 28,0 g (0,108 moles) de p-tosilato de 1,3-dioxaciclo-
hex-5-ilo y 24,6 g (0,216 moles) de tioacetato de potasio, en 500 ml de -
dimetilformamida, se calentó a 80°C bajo nitrógeno y durante 20 horas. -
20 A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura am--
biente y se diluyó con 1000 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo
con seis porciones, de 300 ml cada una, de acetato de etilo. Los extrac-
tos de acetato de etilo combinados se lavaron con cuatro porciones, de --
500 ml cada una, de agua, y 500 ml de solución acuosa saturada de cloruro
25 sódico, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron in va--

1 cuo hasta un aceite. La destilación del producto dió 6,25 g (rendimiento del 36%) del tioacetato del título, p.e. 70°C (0,4 mm).

El espectro de RMN del compuesto del título, como una solución en -- deuterocloroformo, tenía picos a 2,34(s,3H); 3,4-4,36(c,5H); y 4,8(q,2H)
5 ppm.

El procedimiento se repitió para obtener el compuesto del título con un rendimiento del 49%, p.e. 85-89°C (0,7 mm). RMN (CDCl₃, 250 MHz): 2,34(3H,s); 3,7-3,85(3H,m); 4,05-4,2(2H,m); 4,79(1H, d, Jgem = 6,2 Hz); y 4,89(1H, d, Jgem = 6,2 Hz) ppm.

10

PREPARACION K

Tioacetato de (1,3-dioxaciclopent-4-il)metilo

Una mezcla de 78 g (0,3 moles) de tosilato de 1,3-dioxaciclopent-4-ilo (de la Preparación I) y 27,4 g (0,24 moles) de tioacetato de potasio, en 1500 ml de acetona, se mantuvo a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. A continuación, se concentró in vacuo la mezcla de reacción, y el
15 residuo se disolvió en 500 ml de acetato de etilo + 500 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con 500 ml de acetato de etilo. Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con dos porciones, de 500 ml cada una, de agua, y 500 ml de solución acuosa saturada de cloruro sódico, se
20 secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron in vacuo. El residuo, que consistía en un sólido suspendido en un aceite, se filtró. El filtrado se destiló bajo presión reducida, proporcionando 20,8 g (54%) de tosilato de 1,3-dioxaciclopent-4-ilmetilo, p.e. 65-70°C (0,2 mm).

El producto sólido se lavó con éter para dar 18,4 g de tosilato de --
25 1,3-dioxaciclohex-5-ilo.

- 1 El espectro de RMN del compuesto del título, como una solución en --
deuterocloroformo, mostraba picos a 2,37(s,3H); 3,1(d,2H); 3,4-4,4(c,3H);
4,86(s,H); y 5,02(s,1H) ppm.

PREPARACION L

5 Tioacetato de (1,3-dioxaciclopent-2-il)metilo

- Una mezcla de 5,0 g (0,03 moles) de 2-bromometil-1,3-dioxaciclopenta
no y 5,13 g (0,045 moles) de tioacetato de potasio, en 60 ml de acetona,
se mantuvo a reflujo bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se fil--
tró y el filtrado se concentró in vacuo. El residuo se repartió entre --
10 100 ml de acetato de etilo y 60 ml de agua. La capa acuosa se extrajo --
con 50 ml de acetato de etilo, y las porciones de acetato de etilo combi-
nadas se lavaron con 50 ml de agua y 50 ml de solución acuosa saturada de
cloruro sódico. La solución de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico
anhidro y se concentró in vacuo. El residuo se cromatografió sobre ..
15 gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno, para dar 4,0 g (rendi- -
miento del 83%) del tioacetato deseado, como un aceite.

El espectro de RMN del compuesto del título, como una solución en --
deuterocloroformo, presentaba picos 2,36(s,3H); 3,16(d,2H); 3,94(c,4H);
y 5,0(t,1H) ppm.

20

PREPARACION M

Tioacetato de 2-oxo-1,3-dioxaciclopent-4-ilmetilo

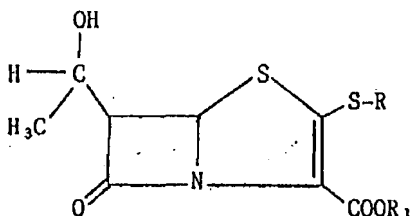
- Se añadieron 3,9 ml (0,02 moles) de azodicarboxilato de di-isopropi-
lo a una solución de 5,2 g (0,02 moles) de trifenilfosfina en 50 ml de te-
trahidrofurano anhidro enfriado a 0°C bajo nitrógeno. La solución se agi-
25 tó a 0°C durante 30 minutos, formándose un precipitado durante este tiem-

- 1 po. A esta mezcla se le añadieron, gota a gota y a 0°C, una solución de
1,18 g (0,01 moles) de carbonato de glicerina y 1,4 ml (0,02 moles) de --
ácido tioacético, en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla se agi
tó a 0°C durante una hora y, a continuación, a temperatura ambiente duran
5 te 2½ horas. La mezcla se concentró in vacuo y el residuo se repartió en
tre 70 ml de acetato de etilo y 70 ml de agua. La capa de acetato de eti
lo se lavó con dos porciones, de 50 ml cada una, de solución acuosa satu-
rada de bicarbonato sódico, 50 ml de agua y 50 ml de solución acuosa satu-
rada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concen-
10 tró in vacuo. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo
con cloruro de metileno, para producir 600 mg de material impuro. La pu-
rificación posterior del producto impuro por medio de cromatografía sobre
gel de sílice y eluyendo con hexano/acetato de etilo 3:1 proporcionó --
220 mg (rendimiento del 13%) del tioacetato deseado, como un aceite.
- 15 El espectro de RMN del compuesto del título, como una solución en --
deuterocloroformo, presentaba picos a 2,4(s,3H); 3,25(d,2H); y 3,94-5,07
(c,3H) ppm.

- 20 Descrito el objeto de la presente Patente de Invención, se declara -
que lo que constituye la esencialidad de la misma es lo que se concreta -
en las siguientes:

REIVINDICACIONES

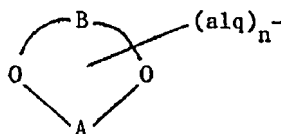
1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula



—I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R es



A es carbonilo, tiocarbonilo o metileno;

B es alquileno de 2 a 5 átomos de carbono;

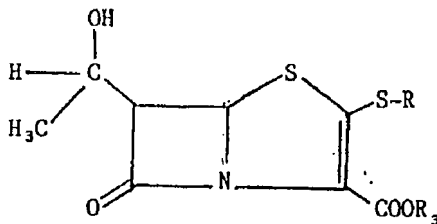
alq es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono;

R₁ es hidrógeno o un grupo que da como resultado un ester que es hidrolizable in vivo; y

n es cero o uno;

caracterizándose dicho procedimiento por la etapa de conversión de -

un compuesto de fórmula



1 en el correspondiente compuesto de fórmula I, por medio de hidrogenolisis;
donde R_3 es un grupo protector de ácido carboxílico, el cual se elimina en la hidrogenolisis.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado en que R_1 es hidrógeno, B es etileno, A es metileno, n es uno y alq es metileno.

5 3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, caracterizado en que R es 1,3-dioxaciclopent-4-ilmetilo o 1,3-dioxaciclopent-2-ilmetilo.

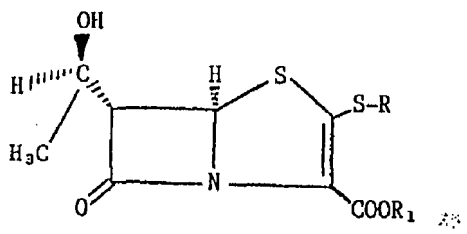
4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado en que R_1 es hidrógeno, A es carbonilo, n es uno o alq es metileno.

10 5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, caracterizado en que R es 2-oxo-1,3-dioxaciclopent-4-ilmetilo.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado en que R_1 es hidrógeno, B es propileno, A es metileno o carbonilo, y n es cero.

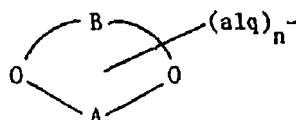
7. Un procedimiento según la Reivindicación 6, caracterizado en que R es 1,3-dioxaciclohex-5-ilo o 2-oxo-1,3-dioxaciclohex-5-ilo.

15 8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado en que el compuesto de fórmula I es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R es



- 1 A es carbonilo, tiocarbonilo o metileno;
 B es alquileo de 2 a 5 átomos de carbono;
 alq es alquileo de 1 a 6 átomos de carbono;
 R₁ es hidrógeno o un grupo que da como resultado un ester que es
hidrolizable in vivo; y
- 5 n es cero o uno.
9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, caracterizado en
que R₁ es hidrógeno y R es 1,3-dioxaciclopent-4-ilmetilo, 1,3-dioxaci-
clopent-2-ilmetilo, 2-oxo-1,3-dioxaciclopent-4-ilmetilo, 1,3-dioxaci-
clohex-5-ilo o 2-oxo-1,3-dioxaciclohex-5-ilo.